

Inwazyjne techniki diagnostyczne

Robert J. Gil, Tomasz Pawłowski, Dariusz Dudek

2.1. Wstęp

Znane ograniczenia angiografii kontrastowej, która uwidacznia jedynie jednowymiarowy przekrój światła naczynia, mogą być zredukowane dzięki zastosowaniu dodatkowych, inwazyjnych technik diagnostycznych, takich jak ultrasonografia wewnątrzwieńcowa (*intracoronary ultrasound*, ICUS) oraz pomiary czynnościowej istotności zwężenia, na które składają się: cząstkowa rezerwa wieńcowa (*fractional flow reserve*, FFR) i wewnątrzwieńcowa ultrasonografia dopplerowska (*intracoronary Doppler*, ID).

2.2. Ultrasonografia wewnątrzwieńcowa

Obrazy uzyskiwane dzięki ultrasonografii wewnątrzwieńcowej umożliwiają pełną, tomograficzną ocenę nie tylko światła naczynia, ale także ocenę rzeczywistej wielkości naczynia, dystrybucji i charakteru blaszek miażdżycowych w naczyniach wieńcowych, a także ocenę remodelingu naczyniowego [1, 2]. Właśnie wprowadzenie ICUS pozwoliło na stwierdzenie istnienia istotnych różnic pomiędzy rzeczywistością a obrazami angiograficznymi

[3], pełną ocenę efektu zabiegów rewaskularyzacji wieńcowej, w tym wyniku angioplastyki balonowej [4] i jej powikłań (dyssekcje ściany naczynia) [5] oraz wyjaśnienie zależności pomiędzy zjawiskiem zakrzepicy w stencie a jego niepełną apozycją [6]. Ponadto badania z wykorzystaniem ICUS pozwalają na uwidocznienie patologii związanych z suboptymalnym wynikiem zabiegu implantacji stentu i następczym rozwojem restenozy w stencie. Rozstrzygnięcie, czy nawrót zwężenia spowodowany jest wyłącznie proliferacją komórek mięśni gładkich czy niepełną ekspansją stentu, wiąże się z wyborem stosowanej terapii [7]. Dane z piśmiennictwa dowodzą, że w przypadku niepełnej ekspansji stentu zalecane powinno być doszerzenie balonem o większym rozmiarze, natomiast przy spełnieniu kryteriów optymalnego zabiegu (np. minimalne światło naczynia powyżej 9,0 mm²) terapią z wyboru powinny być techniki ablacyjne (DCA, wysokoobrotowa aterektomia) lub zabiegi mające na celu eliminację procesu proliferacji komórek mięśni gładkich (brachyterapia lub implantacja stentów uwalniających leki antyproliferacyjne – DES) [8]. Tabela I przedstawia współczesne wskazania do ICUS.

Tabela I. Wskazania do wykonania badania ultrasonografii wewnątrzwieńcowej (ICUS)

Wskazania główne
1. Ocena mechanizmów restenozy w stencie (niewłaściwa ekspansja stentu czy rozplem komórek mięśni gładkich) w celu wyboru odpowiedniej terapii
2. Określenie skali zjawiska zakrzepicy w stencie w celu oceny właściwości mechanicznych stentu
3. Ocena zwężeń o lokalizacji trudnej do oceny angiograficznej u pacjentów z wykrywalnym niedokrwieniem w testach diagnostycznych
4. Ocena zwężeń pośrednich pnia lewej tętnicy wieńcowej oraz zwężeń pośrednich w tętnicach wieńcowych w przypadku braku możliwości wykonania czynnościowej oceny istotności zwężenia
5. W każdym przypadku planowanego przezskórnego leczenia zwężenia pnia lewej tętnicy wieńcowej – badanie przed i po zabiegu implantacji stentu
6. Diagnostyka i leczenie waskulopatii wieńcowej po przeszczepie serca
Wskazania drugorzędowe
1. Ocena wyniku implantacji stentu, szczególnie apozycji stentu i ocena minimalnego światła naczynia
2. Ocena suboptymalnego wyniku angioplastyki wieńcowej
3. Ocena dystrybucji zwapnień u pacjentów, u których planowane jest wykonanie wysokoobrotowej aterektomii
4. Ocena dystrybucji blaszki miażdżycowej u pacjentów, u których planowane jest wykonanie aterektomii kierunkowej

Wprawdzie żadne badań z randomizacją nie wykazało korzyści z zastosowania ICUS podczas stenotowania w aspekcie wystąpienia restenozy [9, 10], jednak wyniki badania MUSIC [11] wskazują, że uzyskanie parametrów optymalnego zabiegu (m.in. minimalnego światła naczyń powyżej 9,0 mm²) wiąże się z niskim odsetkiem restenozy w 6-mies. obserwacji. Poza tym wyniki badania CRUISE [12], SIPS [13] oraz własne doświadczenia autorów tego rozdziału [14] dowiodły, że zastosowanie ICUS pozwala na poprawienie wyników obserwacji klinicznej (ponowne rewaskularyzacje).

Przypadki wystąpienia restenozy po zabiegach z użyciem stentów pokrywanych lekami (*drug eluting stent*, DES) pokazały, że także w tym przypadku właściwa apozycja stentu, stopień jego doprężenia oraz obecność istotnych zmian w segmentach referencyjnych stentu odgrywają ważną rolę w rozwoju restenozy w stencie pokrywanym. Według badań Sonoda i wsp. [15] minimalne światło stentu powinno przekraczać 5,0 mm² przy spełnionych kryteriach prawidłowego rozprężenia stentu.

Istotnym problemem klinicznym są zwężenia, których istotność hemodynamiczna jest trudna do wiarygodnej oceny w oparciu o angiografię ilościową. Do tej grupy zalicza się zwężenia z redukcją średnicy (%DS) naczyń w zakresie 45–70%. Wyjątkiem jest pień główny lewej tętnicy wieńcowej (LMS), w przypadku którego zwężenie pośrednie rozpoznawane jest przy zakresie >30<50% DS. Liczne prace dowodzą, jak przydatną metodą w tej materii jest ICUS. Co prawda, w przypadku tzw. zwężeń angiograficznie pośrednich (tj. 40–70% redukcji światła) podstawowym narzędziem weryfikującym istotność takiej zmiany powinny być inwazyjne pomiary czynnościowe (omówione poniżej), jednak w warunkach polskich pracowni kardioangiograficznych szerzej dostępnym badaniem jest ICUS. Dlatego autorzy niniejszego opracowania proponują używanie kryteriów ultrasonograficznych, przedstawionych przez Brigouri i wsp. [24]. Wspomniane podejście obrazuje Tabela II.

Tabela II. Kryteria istotności zwężenia ocenianej za pomocą ultrasonografii wewnątrzwieńcowej (wg [24])

1. Długość zmiany powyżej 10 mm
2. Minimalna średnica światła poniżej 1,8 mm
3. Minimalne pole powierzchni światła poniżej 4,0 mm ²
4. Stopień redukcji pola powierzchni światła powyżej 70%

Powyższa propozycja nie odnosi się jednak do LMS. Od kilku lat toczy się dyskusja, jakie parametry charakteryzują wartości graniczne dla pnia głównego lewej tętnicy wieńcowej (LMS). Część badaczy przyjmuje zasadę, że wielkość światła LMS, zapewniająca prawidłowy przepływ w tętnicy zstępującej przedniej i okalającej lewej, powinna być sumą minimalnego światła (tj. >4,0 mm²) w tych gałęziach. Tak więc wartość minimalnego światła LMS powinna przekraczać 8 mm². Jednak nasze badania [16] wykazały, że średnica LMS powinna stanowić minimum 70% sumy średnic obu jego bocznic, co teoretycznie pozwala zmniejszyć tę graniczną wartość światła LMS do 5,6 mm². Nissen i wsp. [17] za zwężenie istotne przyjmują takie, które w pomiarze ICUS wynoszą: pole światła <9,0 mm² lub zwężenie pola powierzchni światła powyżej 50%. Natomiast Mintz [18] uważa, że dopiero pole powierzchni światła w LMS <6,0 mm² świadczy o istotności zmiany. Ten ostatni autor wskazuje na jeszcze jeden wskaźnik niezbędny dla stwierdzenia istotności zwężenia LMS. Jest nim redukcja średnicy światła naczyń (%LS=(1-LAmin/LAref) x 100%) powyżej 50%. Prospektywne badania Jasti i wsp. [19] porównujące ICUS z oceną czynnościową (FFR) oraz obserwacją kliniczną pokazały, że stwierdzenie pola światła naczyń powyżej 5,9 mm² oraz minimalnej średnicy naczyń powyżej 2,8 mm pozwala na bezpieczne odroczenie zabiegu rewaskularyzacji. Natomiast Legutko i wsp., wykorzystując pomiar FFR oraz SPECT, wykazał, że minimalne pole światła powyżej 8,0 mm² lepiej koreluje z prawidłową wartością cząstkowej rezerwy wieńcowej [20]. Niedawno opublikowana praca autorów amerykańskich [21] dowodzi, że stwierdzenie minimalnego pola światła naczyń powyżej 9,6 mm² wiąże się z brakiem incydentów sercowo-naczyniowych w długim okresie obserwacji (średnio 3,3±2 lata).

Na tle tych licznych prac, prezentujących nie do końca spójne wyniki wydaje się, że sporo wyjaśnia nasze badanie [22], oparte na 197 przypadkach LMS z różnym stopniem zaawansowania miażdżycy. Otóż dowodzi ono, że określenie minimalnego pola światła w LMS, zwłaszcza gdy uzyskana wartość waha się pomiędzy 6,0–9,0 mm², jest niewystarczającym parametrem do jednoznacznego określenia stopnia istotności zwężenia tego naczyń. Analiza uzyskanych zapisów ICUS u naszych chorych ujawnia znaczenie %LS, potwierdzając pośrednio słuszność propozycji Mintza [18]. Warto mieć świadomość, że ten ostatni parametr pozwala na weryfikację wielkości światła LMS, a tym samym zapewnia prawidłową kwalifikację danego zwężenia, zwłaszcza w przypadku małych naczyń. Dlatego też wg autorów tego opracowania obok wielkości światła (<9 mm²) LMS, decydującym parametrem dla okre-

ślenia istotności jego zwężenia jest redukcja światła tego naczynia, przekraczająca 50% [22].

Dodatkowym zastosowaniem ICUS w przypadku choroby LMS są zabiegi rewaskularyzacji przezskórnej. Autorzy opracowania zalecają użycie ICUS w każdym przypadku po zabiegu implantacji stentu stalowego lub kobaltowo-chromowego celem oceny wielkości światła oraz jego apozycji. Proponowaną przez Hong i wsp. [23] minimalną wielkością pola powierzchni światła niezbędną dla uniknięcia ponownych rewaskularyzacji jest 7,0 mm². Jednak autorom tego opracowania ta wartość wydaje się nieco za niska i zalecają dalszą optymalizację wyniku końcowego w oparciu o prawdziwą wielkość naczynia.

Badanie ICUS umożliwia monitorowanie i leczenie tzw. waskulopatii po przeszczepie serca. Obecne zalecenia proponują wykonywanie badania angiograficznego co rok od przeszczepu serca, z okresową oceną ultrasonograficzną celem wykrycia pogrubienia błony wewnętrznej, które definiowane jest jako jej przyrost powyżej 0,5 mm grubości [2].

2.3. Ocena czynnościowa zwężeń wieńcowych (FFR i Doppler)

Z zasad fizjologii krążenia wieńcowego wynika, że wartość ciśnienia w tętnicy wieńcowej jest identyczna w ujściu i w dystalnych segmentach naczynia, jednak pod warunkiem, że jej światło pozbawione jest organicznego zwężenia oraz jest takie samo na całej długości badanego odcinka [25], przy czym należy pamiętać, iż stopniowe zmniejszanie się światła tętnicy wieńcowej wzdłuż jej przebiegu jest rekompensowane światłem bocznym odchodzącym od głównego naczynia. W efekcie pomiędzy ujściem tętnicy wieńcowej a jej dystalnym segmentem nie stwierdza się gradientu ciśnienia. Sytuacja zmienia się diametralnie w przypadku obecności zwężenia. Jednak postęp technologiczny umożliwił stworzenie mikrosond wykorzystujących specjalne przetworniki umieszczone na przewodniku angioplastycznym. Dzięki tym mikrosondom możliwa stała się ocena gradientu przezwężeniowego w warunkach pracowni kardioangiograficznej.

Jedną z możliwości, jakie stworzyły ww. mikrosondy, jest pomiar cząstkowej rezerwy wieńcowej (*fractional flow reserve*, FFR). Pojęcie to, wprowadzone przez Pijlsa [25] i de Bruyne'a [26], odpowiada ilorazowi wartości dystalnego ciśnienia wieńcowego i ciśnienia aortalnego w warunkach hiperemii. Jak dowiodły badania wspomnianych autorów, FFR dobrze koreluje z nieinwazyjnymi badaniami obciążeniowymi [25–27].

Obecnie badanie cząstkowej rezerwy wieńcowej może być rekomendowane jako metoda z wyboru do

oceny istotności hemodynamicznej zwężeń pośrednich (tzn. 40–70% DS wg angiografii ilościowej). W każdym przypadku stwierdzenia zwężeń o takim charakterze i ujemnych wyników nieinwazyjnych testów obciążeniowych lub ich braku powinno się wykonywać badanie czynnościowe, zarówno w przypadku zwężeń zlokalizowanych w naczyniach natywnych, jak i w pniu lewej tętnicy wieńcowej. Do stymulacji hiperemii należy stosować adenozyne w postaci wlewów (maksymalne dawki 40 µg dla prawej tętnicy wieńcowej oraz 60 µg dla lewej tętnicy wieńcowej) lub ciągłego wlewu do żyły centralnej (dawka 140 µg/kg/min, szczególnie polecana do oceny pnia lewej tętnicy wieńcowej). Większość autorów zaleca używanie wartości cząstkowej rezerwy wieńcowej $\geq 0,75$ jako wartości granicznej dla odroczenia zabiegu rewaskularyzacji. Stosuje się ją zarówno dla jednonaczyniowej choroby wieńcowej [28], jak i przypadków wielonaczyniowej choroby wieńcowej ze zmianami o pośrednim charakterze [29] czy choroby pnia lewej tętnicy wieńcowej. Należy jednak pamiętać, że podane wartości granicznej FFR mają zastosowanie do pacjentów bez przerostu lewej komory oraz gdy tętnica z obecną zmianą pośrednią nie zaopatruje obszaru dozawałowego. W tych przypadkach sugeruje się użycie wyższej wartości FFR, równej 0,8 [30].

W oparciu o pomiar FFR możliwe jest optymalizowanie zabiegów rewaskularyzacyjnych. Zarówno angioplastyka balonowa [31], jak i zabiegi implantacji stentów [32] przeprowadzone pod kontrolą FFR zapewniają uzyskanie dobrych wyników odległych [33]. Ze względu na brak danych w literaturze z dużych prospektywnych badań z randomizacją nie można jednak zalecić prowadzenia zabiegów rewaskularyzacji w oparciu o FFR, szczególnie zabiegów implantacji stentów. Związane jest to głównie z różnymi kryteriami optymalizacji podawanymi w literaturze przedmiotu [32, 33].

Kolejnym narzędziem stosowanym do czynnościowej oceny zwężeń wieńcowych i optymalizacji zabiegów angioplastyki wieńcowej jest wewnątrzwieńcowa ultrasonografia dopplerowska (tj. wewnątrzwieńcowy pomiar prędkości przepływu krwi). Oznaczana ze stosunku przepływu wieńcowego w hiperemii do przepływu w warunkach podstawowych rezerwa wieńcowa (CFR) jest dobrze skorelowana z wynikami testów nieinwazyjnych. Uważa się, że wartość CFR $>2,0$ powinna być punktem odcięcia dla zmian pośrednich, kiedy można odroczyć zabieg rewaskularyzacyjny [34]. Wieloośrodkowe badania z użyciem przewodnika dopplerowskiego wykazały, że jego zastosowanie do optymalizacji zabiegów angioplastyki i implantacji stentów [35, 36] wiąże się z dobrymi wynikami obserwacji odległej (niski odsetek restenozy, mała konieczność ponownych rewaskularyzacji).

Pomimo wielu zalet (kompleksowa ocena krążenia wieńcowego, ocena zwężeń epikardialnych i mikrokrażeń) klasyczna metoda dopplerowska ma wiele ograniczeń. Należą do nich uzależnienie od czynników hemodynamicznych (np. częstości pracy serca), wpływ przerostu lewej komory, niehomogenne pomiary w całym łożysku naczyniowym (np. różnice pomiędzy prawą i lewą tętnicą wieńcową), co wpływa na uzyskanie prawidłowego zapisu i wymaga dużego doświadczenia w jego interpretacji.

2.4. Nowe techniki inwazyjnej oceny zwężeń

W bardzo zaawansowanej fazie prób klinicznych znajdują się prowadniki wykorzystujące metodę termodylucji [37] do oceny rezerwy wieńcowej oraz pozwalające na jednoczesny pomiar FFR i CFR. Z całą pewnością pozwolą one na szersze wykorzystanie czynnościowych metod oceny zwężenia wieńcowego we współczesnej pracowni kardiograficznej.

Coraz szybszy rozwój nowoczesnych technologii pozwolił na opracowanie nowych technik oceniających zwężenia tętnic wieńcowych. Należą do nich: termografia, OCT (*optical coherence tomography*), wewnątrznaczyniowa elastografia i palpografia oraz tzw. histologia wirtualna (*virtual histology*). Wszystkie wymienione techniki znajdują się obecnie w fazie szerokich prób inżynierskich i klinicznych i choć wyniki uzyskiwane przez badaczy są obiecujące, to jednak na obecnym etapie rozwoju tych technik nie można ich rekomendować do użycia w warunkach praktyki klinicznej [38–40].

Piśmiennictwo

1. Gil R, Dudek D. Ultrasonografia wewnątrzwieńcowa – zastosowanie w kardiologii. *Forum Kardiologów* 1999; 4, 3: 5-9.
2. Mintz GS, Nissen SE, Anderson WD, et al. American College of Cardiology Clinical Expert Consensus Document on Standards for Acquisition, Measurement and Reporting of Intravascular Ultrasound Studies (IVUS). A report of the American College of Cardiology Task Force on Clinical Expert Consensus Documents. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37: 1478-92.
3. Moussa I, Kobayashi Y, Adamian M, et al. Characteristics of patients with a large discrepancy in coronary artery diameter between quantitative angiography and intravascular ultrasound. *Am J Cardiol* 2001; 88: 294-6.
4. Stone GW, Hodgson JM, Goar FG, et al. Improved procedural results of coronary angioplasty with intravascular ultrasound-guided balloon sizing: the CLOUT Pilot Trial. Clinical Outcomes With Ultrasound Trial (CLOUT) Investigators. *Circulation* 1997; 95: 2044-52.
5. Hoyne J, Mahon DJ, Jain A, et al. Morphological effects of coronary balloon angioplasty in vivo assessed by intravascular ultrasound imaging. *Circulation* 1992; 85: 1012-25.
6. Colombo A, Hall P, Nakamura S, et al. Intracoronary stenting without anticoagulation accomplished with intravascular ultrasound guidance. *Circulation* 1995; 91: 1676-88.
7. Castagna M, Mintz G, Leibo B, et al. The contribution of „mechanical” problems to in-stent restenosis: An intravascular ultrasonographic analysis of 1090 consecutive in-stent restenosis lesions. *Am Heart J* 2001; 142: 970-4.
8. Kastrati A, Mehilli J, von Beckerath N, et al. Sirolimus-eluting stent or paclitaxel-eluting stent vs balloon angioplasty for prevention of recurrences in patients with coronary in-stent restenosis: a randomized controlled trial. *JAMA* 2005; 293: 165-71.
9. Mudra H, di Mario C, de Jaegere P. Randomized comparison of coronary stent implantation under ultrasound or angiographic guidance to reduce stent restenosis (OPTICUS Study). *Circulation* 2001; 104: 1343-9.
10. Russo RJ, Attubato MJ, Davidson CJ, et al. Angiography versus intravascular ultrasound-directed stent placement: Final results from AVID. *Circulation* 1999; 100: 1-234.
11. de Jaegere P, Mudra H, Figulla H, et al. Intravascular ultrasound-guided optimized stent deployment. Immediate and 6 months clinical and angiographic results from the Multicenter Ultrasound Stenting in Coronaries Study (MUSIC Study). *Eur Heart J* 1998; 19: 1214-23.
12. Fitzgerald P, Oshima A, Hayase M, et al. Final results of the Can Routine Ultrasound Influence Stent Expansion (CRUISE) study. *Circulation* 2000; 102: 523-30.
13. Frey AW, Hodgson JM, Muller C, et al. Ultrasound-guided strategy for provisional stenting with focal balloon combination catheter: results from the randomized Strategy for Intracoronary Ultrasound-guided PTCA and Stenting (SIPS) trial. *Circulation* 2000; 102: 2497-502.
14. Gil R, Pawłowski T, Żmudka K, et al. Comparison of direct stenting with optimal balloon angioplasty – intermediate results from Polish randomized, multicenter trial. *Eur Heart J* 2002 (suppl I); 23.
15. Sonoda S, Morino Y, Ako J, et al. Impact of final stent dimensions on long-term results following sirolimus-eluting stent implantation: serial intravascular ultrasound analysis from the sirius trial. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 1959-63.
16. Gil R, Gziut A, Prati F. Związek między pnem głównym lewej tętnicy wieńcowej a proksymalnymi segmentami tętnicy międzykomorowej przedniej oraz tętnicy okalającej lewej – możliwości wykorzystania klinicznego. *Folia Cardiologica* 2005; 12: 41.
17. Nissen SE, Yock P. Intravascular ultrasound: novel pathophysiological insights and current clinical applications. *Circulation* 2001; 103: 604-16.
18. Mintz GS. Intravascular ultrasound imaging: practical considerations. *In: Euro-PCR* 2002: 9-37.
19. Jasti V, Ivan E, Yalamanchili V, et al. Correlations between fractional flow reserve and intravascular ultrasound in patients with an ambiguous left main coronary artery stenosis. *Circulation* 2004; 110: 2831-6.
20. Legutko J, Dudek D, Rzeszutko Ł, et al. Zastosowanie ultrasonografii wewnątrzwieńcowej oraz pomiaru cząstkowej rezerwy wieńcowej dla oceny istotności klinicznej granicznych zwężeń pnia lewej tętnicy wieńcowej porównanie z 99Tc-MIBI SPET. *Kardiologia Polska* 2004; 61 (Suppl. III): 7 (abstrakt).
21. Fassa A, Wagatsuma K, Higano S, et al. Intravascular ultrasound-guided treatment for angiographically indeterminate left

- main coronary artery disease: a long-term follow-up study. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45: 204-11.
22. Gil R, Gziut A, Prati F, et al. Graniczne parametry zwężenia światła pnia głównego lewej tętnicy wieńcowej w oparciu o ultrasonografię wewnątrzwieńcową. *Kardiologia Polska* 2005; 63: 223-31.
23. Hong MK, Mintz GS, Hong MK, et al. Intravascular ultrasound predictors of target lesion revascularization after stenting of protected left main coronary artery stenoses. *Am J Cardiol* 1999; 83: 175-9.
24. Briguori C, Anzuini A, Airolidi F, et al. Intravascular ultrasound criteria for the assessment of the functional significance of intermediate coronary artery stenoses and comparison with fractional flow reserve. *Am J Cardiol* 2001; 87: 136-41.
25. Pijls NH, van Son JA, Kirkeeide R, et al. Experimental basis of determining maximum coronary, myocardial, and collateral blood flow by pressure measurements for assessing functional stenosis severity before and after percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Circulation* 1993; 87: 1354-67.
26. de Bruyne B, Bartunek J, Sys SU, et al. Relation between myocardial fractional flow reserve calculated from coronary pressure measurements and exercise-induced myocardial ischemia. *Circulation* 1995; 92: 39-46.
27. Bartunek J, Marwick TH, Rodriguez AC, et al. Dobutamine-induced wall motion abnormalities: correlations with myocardial fractional flow reserve and quantitative coronary angiography. *J Am Coll Cardiol* 1996; 27: 1429-36.
28. Bech J, de Bruyne B, Pijls N, et al. Fractional flow reserve in patients with prior myocardial infarction. *Circulation* 2001; 104: 157-62.
29. Chamuleau S, Meuwissen M, Koch K, et al. Usefulness of fractional flow reserve for risk stratification of patients with multivessel coronary artery disease and an intermediate stenosis. *Am J Cardiol* 2002; 89: 377-80.
30. Bishop A, Samady H. Fractional flow reserve: critical review of an important physiologic adjunct to angiography. *Am Heart J* 2004; 147: 792-802.
31. Bech GJ, Pijls NH, de Bruyne B, et al. Usefulness of fractional flow reserve to predict clinical outcome after balloon angioplasty. *Circulation* 1999; 99: 883-8.
32. Pijls N, Klauss V, Siebert U, et al. Coronary pressure measurement after stenting predicts adverse events at follow-up: a multicenter registry. *Circulation* 2002; 105: 2950-4.
33. Fearon W, Luna J, Samady H, et al. Fractional flow reserve compared with intravascular ultrasound guidance for optimizing stent deployment. *Circulation* 2001; 104: 1917-22.
34. Heller LI, Cates C, Popma J, et al. Intracoronary Doppler assessment of moderate coronary artery disease: comparison with 201Tl imaging and coronary angiography. FACTS Study Group. *Circulation* 1997; 96: 484-90.
35. Serruys P, de Bruyne B, Carlier S, et al. Randomized comparison of primary stenting and provisional balloon angioplasty guided by flow velocity measurement. Doppler Endpoints Balloon Angioplasty Trial Europe (DEBATE) II Study Group. *Circulation* 2000; 102: 2930-7.
36. Di Mario C, Moses J, Anderson T, et al. Randomized comparison of elective stent implantation and coronary balloon angioplasty guided by online quantitative angiography and intracoronary Doppler. DESTINI Study Group (Doppler Endpoint Stenting International Investigation). *Circulation* 2000; 102: 2938-44.
37. Pijls N, de Bruyne B, Smith L, et al. Coronary thermodilution to assess flow reserve: validation in humans. *Circulation* 2002; 105: 2482-6.
38. Stefanadis C, Toutouzas K, Tsiamis E, et al. Thermal heterogeneity in stable human coronary atherosclerotic plaques is underestimated in vivo: the „cooling effect” of blood flow. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 403-8.
39. Yabushita H, Bouma B, Houser S, et al. Characterization of human atherosclerosis by optical coherence tomography. *Circulation* 2002; 106: 1640-5.
40. Schaar J, de Korte C, Mastik F, et al. Characterizing vulnerable plaque features with intravascular elastography. *Circulation* 2003; 108: 2636-41.